THÈSE

POUR LE DOCTORAT

EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Année 1924

THÈSE

N° .....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

MARC BODSON

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 31 Janvier 1898 à Villerupt (Meurthe-et-Moselle)

CONSIDÉRATIONS

SUR

quelques cas d'intolérance au Bismuth dans le Traitement de la Syphilis

Président de thèse : M. le Professeur JEANSELME

PARIS

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13

—

1924

LE DOYEN... . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	GUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT. CHAUFFARD. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BROCA (Auguste)
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgic[le].
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgic[le]
BEAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgic[le].
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
L. de JONG	Anatomie pathologique
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expériment.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgic[le].
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgic[le].
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgic[le].
MONDOR	Pathologie chirurgic[le]
MOURE	Pathologie chirurgic[le].
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
ROUVIÈRE	Anatomie.
STROHL	Physique médicale.
TANON	Pathologie médicale.
TIFFENEAU	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.
WELTER	Ophtalmologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
CAMUS	Physiologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.

MM.	
RETTERER	Histologie.
ROUSSY	Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE...	Clinique médicale.
LEREBOULLET..	Clinique médicale infantile.
LÉRI.....	Clinique médicale.
LŒPER.....	Clinique médicale.

MM.	
OMBRÉDANNE...	Clinique chirurgicale infantile.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
RATHERY.....	Clinique médicale.
SCHWARTZ.....	Clinique chirurgicale.
TERRIEN.....	Clinique ophtalmologi

V. - CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé...	Chargé du cours de chirurgie orthopédique che l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilé de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N...	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 decembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans l dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'el n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON FRERE

JEAN BODSON

Lieutenant d'Infanterie;

Chevalier de la Légion d'Honneur;

Mort pour la France, à l'âge de 20 ans,
en glorieuse mémoire.

A MA FIANCEE

A Monsieur l'Abbé LABAUCHE

A TOUS MES CAMARADES

Morts au Champ d'Honneur;

En souvenir d'années glorieuses.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME

Officier de la Légion d'Honneur ;
Membre de l'Académie de Médecine.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/considerationssu0000marc

AVANT-PROPOS

Qu'il nous soit permis, en terminant nos études médicales, de remercier ici tous ceux qui furent nos maîtres et ne cessèrent de nous prodiguer leurs conseils et leurs encouragements.

Notre premier souvenir va au Professeur Delassus et au Docteur de Vaugiraud, qui guidèrent nos premiers pas dans les hôpitaux de Lille.

Les Docteurs Claisse et le Docteur Jousset voulurent nous accueillir l'année suivante dans leur service de l'Hôpital Laënnec, et nous conservons un souvenir tout particulièrement agréable de la sollicitude si bienveillante que nous témoignèrent ces deux maîtres.

Que le Professeur Delbet, qui daigna nous recevoir dans son service au cours de notre première année d'externat soit aussi grandement remercié. Nous serons toujours heureux d'avoir été à même de profiter du grand sens clinique de ce maître, de sa profonde expérience, et nous lui saurons toujours gré de la sympathie qu'il nous a témoignée.

La mémoire du Docteur Josué nous est trop chère pour omettre de rappeler ici qu'il fut pour nous un maître très aimé. Nous conserverons de l'année passée dans son service un souvenir très cher.

Que le Professeur agrégé Laignel-Lavastine soit aussi remercié des leçons qu'il voulut bien nous donner, dans son service de l'Hôpital de la Pitié. Il fut pour nous un maître très bon et nous ne pouvons que regretter infiniment d'avoir été sevré prématurément des leçons de ce maître.

Nous adressons l'hommage de nos sentiments de sincère gratitude au Professeur Couvelaire, qui voulut bien nous accueillir comme externe dans son service et qui nous a, avec sa haute compétence, alliée à un enseignement clair et précis, guidé dans l'étude de la Gynécologie et la pratique de l'Obstétrique.

Nous ne terminerons pas sans adresser au Docteur Guy Laroche, qui fut notre maître à l'Hôpital de la Pitié, dans le service du Docteur Josué qu'il suppléait, un hommage de très vive reconnaissance pour les leçons que nous reçumes de lui. Il témoigna toujours à notre égard d'une grande bonté de cœur et d'une grande amabilité, et son enseignement restera toujours pour nous des plus profitables. Qu'il veuille bien accepter ici l'hommage de nos sentiments infiniment reconnaissants.

Que le Docteur Niel soit enfin remercié ici des leçons qu'il voulut bien nous donner aussi longtemps, à notre grand ami le Docteur Blanckært et à nous-

même. Il fut pour nous plus qu'un maître, il fut constamment un ami, et le souvenir des soirées si instructives et des leçons si documentées qu'il voulut nous consacrer, restera pour nous parmi les plus vivaces.

INTRODUCTION

Le bismuth, isolé des autres métaux lourds vers le début du XVI[e] siècle, n'entra dans la thérapeutique qu'au commencement du XVIII[e], après que Pott et Becker en eurent étudié les propriétés pharmacologiques.

Depuis lors, il subit de nombreuses vicissitudes, tantôt en grande vogue, tantôt abandonné en raison des nombreux accidents qu'on lui avait vu provoquer, soit du fait de l'impureté de ses préparations, soit du fait de sa toxicité propre.

En règle générale, l'usage des sels solubles de bismuth fut rapidement abandonné à cause de leur causticité et de leur toxicité beaucoup plus grandes, et seuls les sels insolubles, parmi lesquels le sous-nitrate de bismuth, occupait le premier rang, persistèrent dans la thérapeutique humaine.

Les propriétés calmantes de ce dernier sel furent mises à contribution dans les affections digestives douloureuses, et ses propriétés astringentes le firent employer dans le traitement des diarrhées.

Ce n'est qu'à une époque beaucoup plus récente en 1881, que sous l'impulsion de Kocher, il fut employé

systématiquement, à doses fortes et prolongées pour le pansement des plaies.

Vingt-sept années plus tard, les frères Beck, de Chicago, proposaient l'emploi du bismuth pour obtenir des clichés radiographiques des fistules tuberculeuses d'abord, puis pour traiter et tarir ces mêmes fistules par la suite.

Devant les nombreux accidents, consécutifs à ces méthodes, l'emploi des sels de bismuth disparut de la thérapeutique chirurgicale; son emploi fut réservé aux affections digestives et réglementé par des indications et des contrindications bien nettes.

En 1914, Sauton publiait le résultat de ses études sur les propriétés bactéricides du bismuth. Il avait pu démontrer l'effet curatif et jusqu'à un certain point préventif, de ce métal sur la spirillose des poules.

Deux ans plus tard, il publiait dans les *Annales de l'Institut Pasteur* des résultats analogues obtenus dans la trypanosomiase du cobaye.

Sazerac et Levaditi continuèrent et reprirent ces études en les appliquant à la syphilis expérimentale du lapin. Ils employaient du tartro-bismuthate double de sodium et de potassium en solution aqueuse, alcaline stérilisable à la chaleur, sans décomposition. Ce dérivé bismuthique qui donna à Sazerac et Levaditi des résultats excellents consistant en une disparition rapide des trépomènes des lésions ouvertes et en une cicatrisation de ces lésions en quelques jours. Ces résultats étaient acquis par l'emploi du sel par injection. L'emploi du tartro-bismuthate en application

directe, sous forme de pommade, ne produisant qu'une guérison apparente suivie de récidives.

Et enfin les deux auteurs précédents, avec Issaïcu, après avoir étudié l'action prophylactique du bismuth sur la syphilis expérimentale du lapin, pouvaient formuler les conclusions suivantes :

1° Dans la prophylaxie de la syphilis, la pommade bismuthique agit préventivement chez des animaux exposés à une infection certaine par voie d'accouplement.

2° Elle agit préventivement, même lorsqu'elle est appliquée une heure à quatre heures après une infection massive.

3° La poudre de tartro-bismuthate de sodium de potassium étant moins adhérente et moins pénétrante, agit moins bien que la pommade dans la prophylaxie de la syphilis.

4° Le tartro-bismuthate administré en injections intramusculaires a une action préventive contre la syphilis.

Tous ces travaux ayant mis en évidence l'action spirillicide du bismuth, l'emploi de ce métal fut dès lors introduit par de nombreux auteurs dans le traitement de la syphilis humaine.

MM. Fournier et Guénot, en 1921, publièrent parmi les premiers leurs résultats à l'Académie des Sciences; puis, en juin 1922, la question fut reprise à Paris au premier Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française.

C'est à la suite de ces discussions qui ne firent que confirmer les résultats de MM. Fournier et Guénot que l'entrée du bismuth en syphilothérapie fut consacrée officiellement.

L'autorité de ses promoteurs, son efficacité, la facilité de son emploi et son peu de toxicité surent dès lors lui assurer une place de choix parmi les différentes médications spirillicides.

Depuis lors, de nombreuses communications lui furent réservées, tant au sein des Sociétés de syphiligraphie que parmi les colonnes de la presse médicale française et étrangère; tour à tour de nombreux dérivés bismuthiques furent expérimentés par les uns et par les autres, de nombreux tâtonnements furent faits en ce qui concerne sa posologie et toutes ces expériences ne firent que consacrer le bon renom du bismuth en thérapeutique antisyphilitique.

De nombreux auteurs cependant avaient publié de ci, de là, les incidents qu'ils avaient pu observer au cours du traitement bismuthé, incidents peu graves en général, mais qui nécessitaient parfois l'interruption du traitement.

Il nous a été donné cependant d'observer récemment, avec notre maître, le Dr Guy Laroche, qui assurait à cette époque la suppléance du Dr Josué à la Pitié, un cas d'intolérance grave aux sels de bismuth; ce cas ayant pu évoquer à nos yeux les observations d'intoxication aiguë par le bismuth, rapportées jadis par les anciens auteurs.

Le Dr Guy Laroche a bien voulu, d'autre part,

mettre à notre disposition quelques observations d'intolérance sérieuse à la bismuthothérapie. qu'il avait pu réunir soit dans sa pratique personnelle, soit dans sa consultation de l'Hôpital Tenon. Qu'il soit donc ici grandement remercié de l'inspiration de ce travail, et de l'aide si bienveillante qu'il a voulu nous apporter pour sa réalisation.

Emploi du Bismuth en Syphilothérapie

Indications

Le bismuth n'a pas à l'heure actuelle détrôné l'arsénobenzol dans le traitement de la syphilis, et on peut dire que ce dernier reste le médicament de choix de la syphilis à toutes ses périodes.

Mais le bismuth n'en a pas moins acquis la première place parmi les succédanés de l'arsénobenzol et c'est à ce titre que pour de très nombreux syphiligraphes, l'indication des sels de bismuth est absolue dans les cas d'arséno-résistance ou d'intolérance aux arsenicaux.

Les cas d'intolérance à l'arsénobenzol sont assez connus pour qu'il nous soit inutile d'y insister. Qu'il nous suffise donc de citer les accidents suivants : crises nitritoïdes sévères, avec vomissements, état syncopal, accès fébriles violents, ictères, rachialgies, érythrodermies généralisées, phénomènes hémorragipares et autres. Tous ces accidents contrindiquent d'une façon formelle la continuation du traitement par l'arséno-

benzol, et c'est là la première indication des sels de bismuth.

Il en est une deuxième, c'est celle des cas dits « d'arsénorrésistance ».

La définition de ce phénomène varie avec les différents auteurs; pour les uns, l'arsénorésistance est le fait que l'arsénobenzol perd tout ou partie de son action spirillicide, à cause de propriétés possédées d'emblée, ou acquises secondairement par le tréponème. On dit donc qu'il y a arsénorésistance quand, à la suite d'un traitement « correct et prolongé », le malade ne tire pas de ce traitement tous les résultats qu'on était en droit d'en attendre.

Pour d'autres auteurs, l'arsénorésistance consiste dans ce fait que chez un malade le traitement par l'arsénobenzol est incapable à lui seul d'enrayer définitivement la maladie, d'empêcher, en un mot, tous les accidents ultérieurs, et de négativer pour toujours la sérologie.

Quoi qu'il en soit, c'est dans tous ces cas d'arsénorésistance ou d'intolérance aux arsénobenzènes qu'est l'indication la plus formelle du bismuth.

De plus, le bismuth est indiqué dans de nombreux cas pour prolonger le traitement aux arsenicaux, et c'est dans ces cas qu'il est venu s'interposer entre les arsénobenzènes et le mercure.

Buts. — Méthodes

Comme dans les autres méthodes de traitement de

la syphilis on recherche par la bismuthothérapie les résultats suivants : stérilisation du malade, négativation aussi définitive que possible des réactions humorales (sang et liquide céphalo-rachidien), prophylaxie des accidents futurs et de l'hérédo-syphilis.

Pour obtenir ces résultats, il nous semble nécessaire de s'en tenir aux règles suivantes formulées par Leredde :

1° Traitement aussi précoce que possible.

2° Traitement aussi énergique que le permettra la tolérance du malade.

3° Traitement aussi continu que possible et aussi court qu'on le pourra (Leredde préconise des séries correspondant à 2 gr. ou 2 gr. 50 pendant une période de deux mois, et séparées entre elles par un mois de repos.)

4° Traitement contrôlé et poursuivi jusqu'à négativation des réactions humorales.

Résultats

Dans la syphilis primaire avec Wassermann négatif, on a pu voir le chancre se cicatriser le 11e jour après l'injection de 0 gr. 50 de bismuth-métal. La réaction de B.-W. étant trouvée négative à la fin du traitement et après trois mois. Dans le cas d'accidents primaires avec B.-W. positif Fournier et Guénot ont vu sur 18 malades ayant reçu 2 à 3 gr. de produit actif en moyenne, la réaction se négativer dans six cas, s'atténuer fortement dans les deux autres.

Les mêmes auteurs ont vu dans tous les cas de syphilis secondaire traités par eux la réaction de B.-W. fléchit d'une façon plus ou moins accentuée tout en restant positive après la première série de piqûres. Ce fléchissement devenant général par la suite.

Pour Demelin, sur 18 malades présentant des manifestations secondaires, dont 13 avaient un B.-W. positif et 5 partiellement positif, il voit survenir après trois à cinq mois d'observation et l'injection de 2 gr. 50 à 3 gr. de produit actif (tartrobismuthate) les résultats suivants :

Réaction de B.-W. négativée dans 9 cas;

Réaction de B.-W. alternée dans 8 cas.

Réaction de B.-W. reste positive dans 1 cas (qui avait été également arsénorésistant).

Quant à la syphilis tertiaire, elle paraît beaucoup moins influencée par le traitement bismuthique qu'à ses périodes précédentes. On est arrivé dans certains cas à négativer le Wassermann, mais ce n'est pas la règle et on sait du reste qu'avec le mercure ou l'arsenic on n'arrive pas à de meilleurs résultats sur la sérologie du liquide céphalo-rachidien dans la syphilis tertiaire ou les affections parasyphilitiques.

Préparations bismuthiques. — Posologie

Les préparations bismuthiques mises à la disposition des syphiligraphes sont extrêmement nombreuses. Les premiers sels employés furent des sels

solubles, les tartrobismuthates de sodium et de potassium, qu'employaient déjà Sazerac et Levaditi, Fournier et Guénot, en suspension huileuse ou en suspension aqueuse (ces dernières étant douloureuses et faisant courir un risque d'intoxication dans les cas d'introduction dans une veine).

On peut diviser les préparations de bismuth actuellement employées en 4 groupes.

Le premier comprend les suspensions aqueuses de bismuth-métal.

Néotrépol à 0,096 de bi-métal par centimètre cube.

Bismuth colloïdal : Ionide de bismuth, 0,003 de bismuth-métal par c.c.

Bismuth colloïdal : Bismuthoïdol, 0,001 de bismuth-métal par c.c.

Le deuxième groupe comprend les tartro-bismuthates, dont les principaux sont les suivants :

Le sigmuth à 0 gr. 025 de bismuth-métal par c.c. (solution aqueuse).

Le luatol à 0 gr. 032 de bismuth-métal par c.c. (solution aqueuse).

Le trépol à 0 gr. 064 de bismuth-métal par c.c. (solution huileuse).

Les iodobismuthates de quinine sont pris en solution huileuse et présentent une couleur rouge vermillon; ce sont :

Le rubyl..... dosé à 0 gr. 019 de bismuth-métal par c.c.
Le quinby.... — 0 gr. 024 — —
L'érythroline — 0 gr. 024 — —
Le néoby..... — 0 gr. 02 — —

Ce dernier étant non un iodo-bismuthate de quinine, mais un iodo-bismuthate de vanadium.

Enfin les hydroxydes de bismuth, en suspensio huileuse comprennent :

Le muthanol dosé à 0 gr. 064 de bismuth-métal par c.c.
Le curoline. — 0 gr. 08 — —
Le spirillan.. — 0 gr. 08 — —

Ce dernier étant en suspension aqueuse.

Enfin on pourrait citer beaucoup d'autres préparations bismuthées, bischlorol, qui est un oxychlorure de bismuth, sous-gallate de bismuth, etc...

Mais aucun de ces produits n'est à retenir d'une façon particulière, chaque auteur ayant ses préférences, et il est admis aujourd'hui par tout le monde que l'action de ces différentes préparations est proportionnelle à leur tenir en bismuth-métal. C'est là et avant tout l'étalon sur lequel devra se guider le praticien dans la lutte antisyphilitique.

Après de nombreux tâtonnements, il semble qu'on tende actuellement à attribuer à la posologie du bismuth les limites suivantes : 2 à 3 grammes de bismuth-métal par série, chaque série correspondant à 10 ou 15 injections, faites tous les 3 ou 4 jours et correspondant à 0 gr. 10, 0 gr. 15, ou même dans certains cas, 0 gr. 20 de bismuth-métal par injection.

Certains auteurs, Drouet par exemple, préconisent d'employer une seule injection par semaine, correspondant à 0 gr. 20 ou 0 gr. 25, selon la dose tolérée par le malade et à répéter pendant 10 semaines, jus-

qu'à atteinte de la dose actuellement admise, c'est-à-dire 2 gr. à 2 gr. 50 et même 3 gr. par série.

Naturellement, les séries, si elles doivent être continuées jusqu'à négativation de la sérologie (les cas de bismuthorésisistance mis à part) n'en doivent pas moins être séparées entre elles par des périodes d'au moins un mois de repos.

Technique

La technique des injections intramusculaires nous paraît trop courante pour que nous nous permettions d'y insister; qu'il nous suffise de rappeler qu'il est indispensable, avant d'injecter le produit, de s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans une veine; et, d'autre part, qu'il est indiqué de pousser un peu d'air à travers l'aiguille, pour éviter de ramener avec elle des parcelles de bismuth. On évite ainsi les douleurs, très violentes parfois, qui ont été signalées après les injections de sels de bismuth et qui seraient dues au reflux dans le tissu sous-cutané de quelques parcelles du produit injecté.

Incidents et Accidents de la Bismuthothérapie

1° *Incidents :*

C'est à dessein que nous n'avons pas jusqu'à présent parlé des incidents et accidents survenant au cours de la bismuthothérapie antisyphilitique.

Il est actuellement admis, et à juste titre, par tous les auteurs que les accidents sont rares, que d'ordinaire leur pronostic est bénin et qu'ils cessent en

général avec l'arrêt du traitement bismuthique. Parmi les incidents, on peut distinguer deux classes : la première comprenant ceux qui sont dus à une faute de technique; ce sont par exemple les douleurs signalées plus haut, dues au reflux du sel injecté dans le tissu cellulaire; ce sont encore les blessures d'un nerf ou des phénomènes de suppuration dus à l'emploi d'une aiguille septique. Ces incidents ne nous arrêteront pas.

Il est des phénomènes d'un autre ordre, qu'on voit survenir au cours de la thérapeutique bismuthique de la syphilis et dont nous ne pouvons omettre de parler. Ce sont les réactions de Herxheimer. Ces réactions consistent dans l'exagération des phénomènes cliniques, sous l'effet du traitement.

MM. Jeanselme et Blamoutier ont publié en 1922, dans le *Bulletin Médical,* une belle observation de réaction de Herxheimer. Il s'agissait d'une femme ayant eu un ictère préroséolique et dont les téguments présentaient de nombreuses syphilides papulo-squameuses, ou papulo-érosives ou papulo-croûteuses avec plaques muqueuses pharyngées typiques. De plus, on notait une micropolyadénopathie, avec alopécie partielle des sourcils. Enfin l'examen des urines décèle la présence de sucre et d'albumine.

En présence de ces signes on fait une injection intra-fessière de 0,10 de tartrobismuthate de sodium et de potassium soluble.

« Six heures après l'injection on constate sur les « téguments une réaction d'Herxheimer extrêmemen

« marquée. Chaque syphilide papuleuse est entourée « d'une couronne rose violacée faisant un léger relief « que la vue et le doigt peuvent apprécier. Une roséole « nummulaire, ortiée, avec éléments confluents, « couvre le tronc et la face. Ces diverses manifesta- « tions cutanées congestives sont totalement effacées « au bout de 36 heures... La 2e injection de tartrobis- « muthate est faite quarante-huit heures après la pre- « mière et n'est suivie d'aucune réaction. Nous conti- « nuons à traiter notre malade par cette médication. « Ses lésions sont transformées. Elles s'atténuent de « jour en jour. » M. Clément Simon a également rapporté plusieurs cas où il avait vu se développer chez une malade une névrite ophique suraiguë; chez une autre une méningo-myélite syphilitique, malgré le traitement bismuthique auquel elles étaient soumises (0 gr. 10 d'hydroxyde de bismuth deux fois par semaine).

« Ces deux cas, écrivait M. Clément Simon, nous ont incité à augmenter nos doses de bismuth, et nous pensons diminuer ainsi les chances de voir se produire des réactions d'Herxheimer aussi redoutables. »

En règle générale, on peut dire qu'actuellement les réactions d'Herxheimer graves sont très rares au cours de la bismuthothérapie de la syphilis, et que loin d'imposer l'abandon du traitement elles ne font qu'en indiquer la continuation, d'une façon formelle, chez un malade qui devra être naturellement soumis à une surveillance très rigoureuse.

Accidents au cours de la Bismuthothérapie

Aux différents incidents étudiés plus haut, on peu
opposer les accidents observés et relatés par de nom
breux auteurs.

On peut les classer en accidents d'ordre généra
et en accidents d'ordre local qu'on rencontre plus spé
cialement au niveau des organes éliminateurs du bis
muth.

Parmi les complications *d'ordre général*, on cit
les crises nitritoïdes et l'urticaire, qui furent attribuée
par certains à des phénomènes de choc hémoclasiqu
et pour lesquels on a préconisé l'administratio
d'adrénaline en injections sous-cutanées. Le cho
fébrile est assez fréquent. On le voit survenir le len
demain ou le surlendemain de l'injection, accompagn
parfois de nausées et de vomissements ainsi qu
d'éruptions cutanées.

Ces dernières apparaissent parfois isolément. I
consistent en prurits, urticaires isolées, très prurig
neuse, localisées ou généralisées, pouvant durer plu
sieurs jours. Dans d'autres cas, c'est de simples éry
thèmes qu'on observe, d'aspects très variables, papul

squameux, lichénoïdes, scarlatiniformes ou purpuriques.

Ces accidents cutanés sont rares et légers, mais affectent quand ils se présentent une allure particulièrement tenace.

Enfin Hudelo et Rabut ont insisté dernièrement sur les accidents nerveux : vertiges, éblouissements, étourdissements plus ou moins précoces, angoisses, crises de palpitation d'étouffement et de transpiration. Dans d'autres cas, ils ont observé des troubles moteurs, hémiparésies ou inhibition des membres inférieurs. La céphalée est aussi très fréquente dans la bismuthothérapie. Les uns lui accordent une origine toxique; les autres, avec Milian, en font manifestation syphilitique, réveillée par la thérapeutique spirillicide.

Citons encore la somnolence, ou au contraire l'insomnie, l'agitation nocturne et les cauchemars signalés par les malades soumis au traitement par le bismuth.

Les *accidents locaux* sont ceux qui s'observent au niveau des organes qui éliminent le bismuth. Ceux-ci sont surtout le rein qui élimine déjà du bismuth sous forme de sulfure de Bi, deux heures après une injection; le tube digestif et plus spécialement le gros intestin, éliminent aussi le bismuth injecté, de même que les glandes hépatiques et salivaires. On a enfin signalé l'élimination du bismuth par la sueur (Demelin).

Parmi les accidents locaux, les plus fréquentes sont incontestablement les accidents buccopharyngés. Ces

derniers, plus rares actuellement, débutent d'ordinaire par l'apparition au niveau des bords libres des gencives d'un liseré gris ardoisé, presque noir, qui résulte du dépôt sous la muqueuse gingivale de particules de bismuth-métal. Il débute d'ordinaire au niveau des incisives inférieures pour s'étendre ensuite le long de la gencive inférieure et de la gencive supérieure. Puis on voit apparaître sur les muqueuses jugales ou sublinguales des taches pigmentaires, ardoisées aussi, plus ou moins arrondies, de dimensions variables et ne s'accompagnant pas de gonflement inflammatoire ni de phénomènes douloureux. Ces phénomènes ne contrindiquent pas la continuation du traitement (car on peut les voir disparaître, mais incitent à surveiller tout particulièrement le malade.

En effet, comme l'a montré M. Milian, ce stade correspond à l'imprégnation du derme par un pigment bismuthique, l'épithélium restant indemne. A la coupe on observe ce dépôt au niveau du derme, et plus spécialement au sommet des papilles, dans les arborescences vasculaires interpapillaires. On trouve de plus de nombreuses dilatations vasculaires avec très légère réaction inflammatoire au niveau du derme papillaire. Tel est l'état histologique qui conditionne l'apparition du liseré gingival, des taches pigmentaires de la muqueuse jugale ou du piqueté bismuthique de la région sublinguale. Si, à ce moment, on diminue les doses de bismuth, ou si on espace les injections, il n'est pas rare qu'on voie s'atténuer puis disparaître le liseré et les taches pigmentaires.

Dans le cas contraire on voit se développer au niveau des dépôts bismuthés des phénomènes inflammatoires qu'on attribue aujourd'hui à une infection fusospirillaire. Cette infection n'a rien de surprenant, puisqu'elle se produit au niveau d'une muqueuse en état de moindre résistance, partiellement ischemiée du fait des lésions sous-jacentes et quelquefois irritée par des lésions dentaires chroniques.

Tandis que les phénomènes infectieux se développent, la muqueuse devient rouge, tuméfiée, douloureuse, et on trouve parfois une légère adénopathie des ganglions tributaires et une petite ascension thermique. Les choses en restent là ou s'aggravent; on voit alors survenir une stomatite ulcéreuse; les ulcérations siègent sur la gencive, à la face interne des joues, des lèvres ou sur la muqueuse sublinguale. Elles sont superficielles, ne saignant pas, entourées d'une zone bleuâtre et leur centre est recouvert d'une fausse membrane grisâtre. La douleur locale est devenue plus vive et les signes fonctionnels plus accusés.

Enfin, exceptionnellement, on voit la stomatite bismuthique affecter une allure grave. Le malade accuse alors des douleurs très vives, gênant la mastication et la déglutition; la parole elle-même est pénible. L'haleine est fétide, la salivation exagérée et les hémorragies en nappe fréquentes. Les gencives et les muqueuses jugales sont couvertes d'un enduit sale, grisâtre, sphacélique, parfois de fausses membranes; la langue est tuméfiée, portant sur ses bords les empreintes dentaires. Cette stomatite diffuse s'accom-

pagne d'une élévation thermique assez prononcée, avec troubles digestifs, diminution de la sécrétion urinaire et parfois albuminurie. Elle disparaît en général devant une antisepsie rigoureuse des cavités buccopharyngées et la cessation du traitement bismuthé. On a observé de très bons résultats dans le traitement de cette stomatite par les arsénobenzènes employés localement et en injections intraveineuses ou sous-cutanées.

Ces accidents buccaux sont de beaucoup les plus fréquents au cours de la bismuthérapie. Ils sont aussi les moins contestés.

Au point de vue digestif, les différents auteurs s'accordent sur la rareté et la bénignité des accidents gastro-intestinaux. On a rapporté des cas de baillements avec pesanteur gastrique, des douleurs épigastriques momentanées, continues ou paraxystiques, des nausées avec vomissements. Emery et Wallon ont signalé de la constipation, d'autres de la diarrhée, des coliques intestinales, auxquelles Milian attribue une origine nerveuse. Enfin l'anorexie, l'amaigrissement bismuthique sont devenus classiques.

La pathogénie des accidents rénaux a été très discutée. Les uns, à la suite de Paul Blum, voient dans l'albuminurie bismuthique la manifestation d'une insuffisance rénale transitoire, secondaire à des lésions infectieuses des muqueuses buccopharyngées. D'autres admettent l'origine toxique de ces albuminuries. Quoi qu'il en soit, ces accidents rénaux, rarement inquié-

tants, consistent d'ordinaire en une albuminurie légère avec cylindurie sans douleurs rénales ni signes fonctionnels. Dans d'autres cas, rares, on voit survenir une albuminurie massive (10 grammes) sans modification du taux de l'urée sanguine. Ces phénomènes rénaux ne coïncident pas toujours avec la présence d'une stomatite; ils disparaissent d'ordinaire en quelques jours, si on interrompt le traitement par le bismuth.

Nous aurons l'occasion de revenir plus loin sur ces complications rénales, complications qu'on ne voit plus, à l'heure actuelle, que d'une façon toute exceptionnelle.

Tels sont, décrits sommairement, les divers incidents et accidents, qui furent observés par les différents auteurs au cours d'une pratique intensive de la thérapeutique bismuthée, depuis l'introduction de ce métal dans l'arsenal antisyphilitique.

Certains de ces accidents, plus fréquents il y a trois ans, sont beaucoup plus rares à l'heure actuelle; c'est le cas des complications buccales et rénales par exemple. De plus, on peut dire qu'en règle générale ils affectent presque toujours une allure bénigne et peu inquiétante, et ces caractères généraux sanctionnés à maintes reprises ont été affirmés tout dernièrement encore à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie.

Il est cependant certains cas, tout exceptionnels il est vrai, où la thérapeutique bismuthique détermine chez les malades des phénomènes d'intolérance plus graves d'allure toxique, qu'on peut rapprocher des

vieilles observations d'intoxications par le bismuth, au moment où ce métal était employé d'une façon intensive dans la thérapeutique chirurgicale.

Et ceci nous amène à étudier les cas d'intoxication bismuthique avant l'introduction de ce métal en syphilothérapie.

Toxicité du Bismuth

Les études sur la toxicologie du bismuth furent conduites simultanément pour les sels solubles et les sels insolubles; avec Chassevant nous étudierons successivement les uns et les autres.

Orfila fut le premier à étudier l'action du nitrate neutre de bismuth sur les animaux, et à décrire les phénomènes nerveux mortels ayant entraîné la mort à la suite d'injections sous-cutanées de 0,60 à 0,75 de ce sel.

Les accidents observés dès ce moment sont les mêmes que ceux qui ont été décrits dans la suite des temps par tous les auteurs. C'est, en effet, à Orfila que revient le mérite d'avoir décrit les deux phases qui précèdent la mort dans l'intoxication aiguë par le bismuth : la première consistant en une exagération intense du pouvoir excitomoteur, se traduisant par des mouvements cloniques généralisés, alternant avec des secousses musculaires isolées, et des périodes de contracture; dans une phase suivante, on voit survenir une paralysie motrice d'origine centrale entraînant rapidement la mort par paralysie cardiaque.

A l'autopsie, Orfila constatait une congestion pul-

monaire intense, avec sang noir, témoignant d'un degré d'anoxhémie prononcé; lividité de la langue et des muqueuses buccales, tandis qu'il observait des lésions hémorragiques et ulcéreuses sur les muqueuses gastro-intestinales.

Il attribuait ces phénomènes, autant à l'action de l'acide nitrique qu'à celle du bismuth lui-même, et cette thèse fut admise par tous ses contemporains.

A une époque plus récente, Rabuteau reprit ces expériences et chercha à éliminer l'action caustique de l'acide azotique, en employant un tartrate double de sodium et de potassium, et sa conclusion est que ce sel non caustique est doué d'une toxicité considérable, dépassant même celle de l'émétique d'antimoine.

Puis c'est Stephanovitch, en 1869, qui observait des lésions de dégénérescence graisseuse du foie et du cœur, et qui assimilait l'action du citrate de bismuth ammoniacal à celle du phosphore.

Luchsinger, Marti et Mori décrivent, en 1883, les lésions dues à l'empoisonnement subaigu par le citrate de bismuth ammoniacal. « Ce sont, disent-ils, une inflammation considérable du tube digestif, avec abaissement considérable de la pression sanguine et de la température, qui se produit même quand les sels sont introduits par injection sous-cutanée. »

Steinfeld et Meyer, en 1886, expérimentent l'action du tartrate double de bismuth et de sodium. Après avoir éliminé l'action toxique du tartrate de soude qui provoque des secousses fibrillaires généralisées persistant après section des nerfs périphériques, ils

montrent que le tartrate double de bismuth et de sodium produit à la dose de 6 à 25 milligrammes des accès de contracture analogues à ceux dus à l'intoxication strychnique. Après un temps plus ou moins long, allant de 5 à 20 heures, ces accès disparaissent pour être remplacés par des phénomènes de paralysie motrice d'origine centrale : abaissement de la pression sanguine, ralentissement de la respiration, paralysie cardiaque. A l'autopsie, congestion intense du tractus intestinal avec ulcérations coliques.

Enfin Balzer, en 1889, retrouve les mêmes phénomènes dans l'intoxication par le citrate de bismuth ammoniacal. Il décrit, de plus, les stomatites diffuses avec plaques diphtéroïdes, ainsi que la dyspnée, l'oppression et l'amaigrissement qu'il a constaté chez les animaux soumis à une thérapeutique bismuthique prolongée.

Toxicité des Sels insolubles

Pendant longtemps, le sous-nitrate de bismuth fut le seul sel insoluble employé, et c'est pour cette raison que se concentrèrent sur lui les recherches les plus précoces et les plus nombreuses.

C'est Pott, en 1729, Stahlius, Hoffmann, Geoffroy, en 1741, qui décrirent les premiers les phénomènes lipothymiques : petitesse du pouls, défaillances, vertiges, syncopes, accompagnés de nausées et de vomissements, qu'on peut observer après l'ingestion de sous-nitrate de bismuth.

En 1829, Kerner publie pour la première fois l'observation d'un cas d'intoxication mortelle par le sous-nitrate de bismuth.

Puis, c'est Serres, de Dax, et Lusanna, qui décrivent les phénomènes locaux et généraux dus à l'intoxication chronique par le nitrate neutre de bismuth et qui retrouvent dans ces cas les accidents signalés par Balzer au sujet du citrate de bismuth ammoniacal.

A une époque récente, Trousseau, Bretonneau et Draggendorf attribuent aux impuretés du sous-nitrate de bismuth les accidents observés par les auteurs précédents et, en 1886 et 1888, Dalché et Villejean montrent le peu de toxicité du sous-nitrate de bismuth, peu soluble dans l'estomac, insoluble dans le milieu alcalin de l'intestin.

Cependant en 1909, M. Bensaude et Agasse-Lafaut signalent des cas d'intoxication par le sous-nitrate de bismuth en thérapeutique digestive, employé à très hautes doses, ou chez des malades présentant un obstacle intestinal.

Mais depuis plusieurs années déjà on connaissait le rôle des nitrites dans l'intoxication digestive par le sous-nitrate de bismuth, et c'est à Bœhme qu'était revenu le mérite de montrer la transformation possible, *in vitro*, du sous-nitrate de bismuth, mis en présence d'une culture pure de colibacilles.

C'est en 1881, avec Kocher, que naquit l'emploi des sels de bismuth à doses fortes et prolongées dans le pansement des plaies. C'était là la première étape du bismuth dans la thérapeutique chirurgicale.

Mais bientôt se succédèrent les observations et intoxications consécutives à la méthode qu'avait préconisée Kocher. Moins d'un an après cet auteur publiait quatre observations qu'il avait réunies dans sa pratique personnelle, d'accidents survenus à la suite de pansements bismuthés : trois cas de liseré gingival, dont l'un s'était accompagné de néphrite avec albuminurie et cylindrurie, et un autre cas de néphrite mortelle, tel était pour Kocher le bilan de sa méthode un an après son inauguration.

Puis des observations d'accidents toxiques se succèdent. En 1883, Dalché publie dans les *Annales d'Hygiène* l'observation suivante de stomatite et néphrite bismuthiques.

« Une femme atteinte de brûlures très étendues et pansée depuis le 26 septembre avec du sous-nitrate de bismuth, se plaint le 11 octobre d'un léger mal de gorge, accompagné de dysphagie et de nasonnement.

Sur la face antérieure du voile du palais, sur la luette et les amygdales, on constate la présence de fausses membranes blanches et peu adhérentes. La muqueuse buccale présente une coloration noirâtre. Il existe un liséré gingival.

Il se fait plusieurs poussées de plaques noirâtres et d'ulcérations sur la muqueuse buccale. On observe même un véritable sphacèle du voile du palais.

Il survient bientôt de la diarrhée et des vomissements, puis de l'albuminurie.

Le bismuth employé pour le pansement est analysé et reconnu absolument pur. On trouve du bismuth dans les matières fécales et les urines de la malade.

La diarrhée et les vomissements cessent au bout de 5 à 6 jours. »

En 1896, Gaucher publie une observation de Blum ayant trait à une grande brûlée pansée au sous-nitrate de bismuth, qui fait un liseré, puis une stomatite qui s'accompagnent de vomissements et de diarrhée. Trois mois après, la malade sort de l'hôpital. Ses brûlures sont complètement guéries. « La stomatite n'a laissé derrière elle que des pertes de substance et un liseré gingival qui tend à disparaître. Toutefois l'amaigrissement de la malade est considérable, les vomissements et la diarrhée n'ayant pas cessé depuis leur apparition. Le lendemain, la malade meurt chez elle. »

C'est plus récemment, en 1908, qu'après les travaux des frères Beck, de Chicago, le bismuth entre dans la deuxième étape en thérapeutique chirurgicale. Son emploi est proposé par ces auteurs pour obtenir des radiographies des trajets fistuleux, puis ensuite pour le traitement des fistules tuberculeuses.

Cette méthode se généralise vite, mais peu de temps après commencent à apparaître les premières observations d'intoxication qu'elle a provoquées.

Don publie, en 1908, un cas de stomatite sans phénomènes généraux, puis David et Kaufmann un autre cas de stomatite grave avec signes généraux très accentués ayant abouti à la mort.

Il s'agissait d'un jeune homme de 21 ans ayant reçu dans une fistule coxalgique 6 onces de pâte de Beck n° 1.

Dix jours après apparaît un liséré; gencives douloureuses et salivation, coloration gris bleuâtre des gencives. Nausées et anorexie. Deux jours après, la stomatite s'aggrava. Salivation extrême, haleine fétide, alimentation liquide et difficile. Maux de tête et nausées; pas de dyspnée ni de tintements d'oreilles, de palpitations, ni de cyanose, comme dans l'intoxication par le sous-nitrate de bismuth employé par voie digestive (et l'absence de ces signes est intéressante à remarquer ici).

Le 2 février, nausées et vomissements; ulcérations superficielles de la langue et des muqueuses. Plaques érythémateuses sur le cou et sur la face. Agitation.

Les jours suivants, la stomatite s'aggrava encore; l'état général devint mauvais. Langue gonflée, zones marquées de nécrose à l'empreinte des dents. Large zone centrale grise et bords bleuâtres. La muqueuse de la lèvre inférieure devint très pigmentée avec zones irrégulières de nécrose superficielle. Nécrose du bord libre des gencives. Lèvre inférieure et face œdématiées; salivation marquée. Adénite cervicale modérée. Douleurs buccales et grande faiblesse. Parole difficile, amaigrissement, nausées. Légère épistaxis. Pouls faible 100 à 120. Respiration 20 à 24.

L'état général baisse progressivement. Des signes nerveux apparaissent; agitation marquée, mouvements choréiformes, insomnie. Défécation involontaire, perte des urines, mentalité affaiblie. Escharres au sacrum et au niveau de la hanche.

Mort vingt-sept jours après infection de la hanche et dix-sept jours après l'apparition du premier symptôme.

Telle est l'observation publiée par David et Kaufmann, en 1909, d'un cas d'intoxication aiguë par le bismuth, et où nous voyons côte à côte plusieurs des accidents qui ont été signalés dans le traitement de

la syphilis par le bismuth. A côté du liseré et de la stomatite on trouve dans cette observation, de l'anorexie, des nausées, des vomissements, de l'asthénie, un érythème cervical et facial, un épitaxis, de l'agitation, de l'insomnie.

Dans une autre observation d'Eggenberger, en 1908, nous allons retrouver ces signes nerveux qui entraînèrent une terminaison fatale. A l'autopsie, les voies digestives et rénales n'ayant point attiré l'attention avant la mort.

C'est un enfant de 7 ans, à qui Eggenberger avait injecté environ 10 gr. de sous-nitrate de bismuth à l'intérieur d'un abcès pottique.

Six semaines après, l'appétit devint mauvais, des vomissements apparurent avec un pouls à 120 ou 130. Il existait une stomatite analogue à la stomatite mercurielle; on voyait au niveau des gencives et des lèvres un dépôt brun noirâtre avec par place des ulcérations.

Malgré une ouverture large de l'abcès avec nettoyage soigné, les phénomènes d'intoxication s'aggravèrent. Il se produisit des phénomènes nerveux : nystagmus, trismus, crampes toniques et cloniques. La respiration devint stertoreuse, rapide, le visage cyanotique, et quelques jours après le nettoyage de l'abcès le malade mourut.

L'autopsie révéla une hyperémie des centres nerveux. Du côté du tube digestif on nota de petites hémorragies punctiformes de la muqueuse stomacale, de la rougeur et de la tuméfaction de l'intestin grêle; une ulcération de la valvule de Bauhim, de l'hyperémie de la muqueuse des colons. De plus, des lésions rénales avec de nombreux cylindres dans les tubuli contorti et de la desquamation au niveau des quelques tubes droits.

Stomatite, mort par phénomènes nerveux, et découverte à l'autopsie de lésions rénales et intestinales, tel est le résumé de cette observation.

Enfin, dans une dernière observation, nous allons voir un cas d'intoxication mortelle, par lésions rénales, non précédées de phénomènes infectieux de la cavité buccopharyngée. Cette observation de M. Peuret est publiée par Bideaux dans sa thèse de 1917.

Mme F. A., âgée de 56 ans.

Cette malade présente une ostéite tuberculeuse du fémur gauche qui s'est révélée en août 1914, deux mois après un violent traumatisme.

Un abcès froid situé à la face externe de la cuisse vers son tiers moyen, fut ponctionné à deux reprises en décembre 1914.

En janvier 1915, on fit dans un hôpital parisien un grattage du fémur; la plaie opératoire située à la face externe de la cuisse se fistulisa et continua à suppurer.

En novembre 1915, une fistule s'ouvrit au niveau de la fesse gauche; puis en février 1916 une seconde au niveau de la vulve, à la partie supérieure du sillon nympho-labial.

La suppuration est assez abondante.

L'état général est excellent, il n'y a pas d'élévation thermique le soir, mais la malade est alitée depuis janvier 1915.

L'examen local, pratiqué le 2 juillet 1916 à l'hôpital Broca, montra que les deux fistules crurales et fessières communiquaient largement. La fistule nympho-labiale ne semblait pas correspondre avec le foyer d'ostéite car une solution aqueuse iodo-iodurée injectée par la fistule

crurale ressortait par la fistule fessière mais non par la fistule vulvaire.

Après un examen complet de la malade, un examen radiographique, une analyse d'urines ayant montré que les reins étaient en excellent état (taux d'urée normal, pas d'albumine), on institua le traitement par la pâte bismuthée à 20 pour 100 de sous-nitrate.

Les injections furent faites par l'orifice crural et poussées jusqu'à ce que la pâte apparaisse à l'orifice fessier.

La quantité de pâte nécessaire à combler le trajet était de 15 gr. de pâte environ, soit 3 gr. de sous-nitrate de bismuth.

On ne fit pas d'injection dans la fistule vulvaire, ne sachant pas où elle aboutissait, et surtout par crainte d'infection.

Chaque injection fut précédée :

De l'examen des urines;

De l'examen de la bouche;

De l'examen des selles.

Six injections furent faites aux dates suivantes : 27 juillet, 10 août, 20 août, 2 septembre, 21 septembre, 1er octobre 1916. La septième injection fut faite le samedi 16 octobre 1916 après les mêmes examens et avec les mêmes précautions que précédemment.

A ce moment la suppuration avait très notablement diminué; la malade commençait à se lever (ce qu'elle n'avait pas fait depuis dix-huit mois). L'appétit était excellent, les selles normales, la quantité d'urines 1.000 à 1.250 gr. par jour en moyenne.

C'est à la suite de cette septième injection que se déclara une intoxication aiguë qui en onze jours emporta la malade.

Nous relatons ci-dessous la marche de l'intoxication.

Le samedi 15 (1er jour), au matin, on constate qu'une

faible quantité de pâte bismuthée est venue sourdre par l'orifice nympho-labial (fait qui ne s'était jamais produit).

Le soir, vers 2 heures, la malade fut prise d'un violent mal de tête, accompagné de douleurs vives au niveau de l'épaule gauche et de la région lombaire.

Vers 4 heures apparaissent des nausées; à 6 heures se produit un vomissement bilieux abondant.

Le lundi 16 (2e jour). Etat stationnaire. Les nausées se reproduisent. La céphalée et les douleurs sont continues.

La malade n'a émis dans sa journée que 200 gr. d'urines très foncées.

Le mardi 17 (3e jour) on ordonne un purgatif salin (sulfate de soude 40 gr.) et 2 gr. de théobromine.

On fait à la seringue un lavage à l'eau chaude des trajets fistuleux afin d'enlever complètement la pâte. On en retire un peu. Un nettoyage des trajets à la curette en ramène une quantité un peu plus grande mais cependant peu considérable. Les plaies ont bon aspect.

Les urines de la veille, conservées dans un vase de porcelaine ont laissé se déposer une légère couche de poussière noire, ces urines contiennent 12 grammes d'albumine par litre (dosage par pesée).

Les selles sont légèrement colorées *en noir*.

Il y a un peu d'œdème avec cyanose des extrémités. Apyrexie absolue.

L'examen de la cavité buccopharyngée permet de déceler un liséré violacé au niveau du rebord gingival, au niveau des incisives médianes. On donne des lavages de bouche au chlorate de potasse. L'haleine n'est pas fétide.

Le mercredi 18 (4e jour), l'état général n'a pas varié. La céphalée a disparu. Les nausées sont moins fréquentes. La quantité d'urines émise depuis la veille, mal-

gré la théobromine, est insignifiante. L'analyse des 100 cc. recueillis dans ce temps décèle 10 cc. d'albumine par litre.

On note de la dyspnée légère.

Du côté du cœur, légère arythmie.

Localement, il existe sur toute la face externe de la cuisse et sur la face antérieure un placard rouge vif, chaud au toucher, qui paraît être un placard lymphangitique.

Fait curieux, les fistules n'ont pas donné de pus depuis la veille et sur une largeur de 2 cm environ autour de celles-ci, les téguments ont conservé leur aspect normal. On fait un enveloppement humide alcoolisé chaud.

L'œdème a dépassé les malléoles et envahi la jambe gauche. Les deux pieds sont cyanosés légèrement.

Le jeudi 19 (5e jour), même état général, mais faciès plombé.

Le liséré gingival est plus marqué, la salivation est assez prononcée.

L'urine des 24 heures (200 gr.) contient 11 gr. d'albumine par litre.

Localement, le placard lymphangitique s'est étendu; il a envahi toute la cuisse, le tiers supérieur de la jambe gauche, la fesse gauche et remonte presque dans la région lombaire.

Le pansement humide est conservé.

Le vendredi (6e jour), la malade rentre à l'hôpital Broca; les symptômes d'intoxication sont plus nets.

Au niveau de la bouche, le liséré gingival n'a pas augmenté, mais sur le bord gauche de la langue est apparue une ulcération rouge de la grandeur d'une lentille.

La salivation est abondante, l'haleine est fétide, l'arythmie très prononcée.

La quantité d'urines émises en 24 heures est de 150 gr.; elles contiennent 13 gr. d'albumine par litre.

Le placard lymphangitique remonte presque à l'épaule. La température est de 37°9 le matin, 37°8 le soir.

Le samedi (7e jour), le placard lymphangitique présente à sa surface des bulles remplies de liquide citrin, et à sa périphérie un bourrelet que M. le Prof[r] Pozzi et M. le Prof[r] agrégé Proust considèrent comme éresypélateux.

Les urines des 24 heures se chiffrent par 150 gr. avec une albuminurie de 13 gr.

On évacue la malade sur l'hôpital du Bastion 29.

25 octobre (11e jour). La malade a succombé dans l'urémie, l'affection étant restée complètement apyrétique.

Que peut-on retenir de cette observation ?

Tout d'abord la précession de la néphrite sur la stomatite. Ensuite la production de cette stomatite ulcéreuse, malgré les lavages au chlorate de potasse prescrit à la malade, dès l'apparition d'un liseré.

Ici encore on trouve des nausées, avec vomissements et céphalée, et facies plombé. De plus, au troisième jour de l'intoxication, Peuret signale des selles colorées en noir, sans qu'on puisse savoir si ce fait est dû à la présence de sulfure de bismuth dans les matières fécales et sans qu'une autopsie puisse venir nous fixer sur la possibilité de lésions ulcéreuses intestinales. Enfin on notera aussi dans cette observation très intéressante, la présence du placard « qui paraît

être lymphangitique » et qui débute à la cuisse pour s'élever jusqu'à l'épaule.

Ces quelques observations suffisent pour nous montrer ce qu'est, en réalité, l'intoxication bismuthée d'origine externe, et combien elle ressemble aux intoxications par les autres métaux lourds.

Et en écrivant ces mots, les paroles nous reviennent à l'esprit que Rabuteau écrivait il y a plus de 50 ans, dans son traité de toxicologie :

« Mais de ce qu'on peut ingérer sans inconvénients de fortes doses de sous-nitrate de bismuth, on ne peut conclure que ce métal soit inoffensif; en effet si le blanc de fard ou magistère de bismuth n'est pas toxique, c'est en vertu de l'adage « Corpora non agunt nisi soluta. »

« Pour résoudre complètement la question, il fallait employer un sel soluble de bismuth. Or, j'ai vu que le tartrate double de bismuthyle et de potasse, c'est-à-dire l'émétique de bismuth, était aussi toxique, plus toxique même que l'émétique d'antimoine. Nos expériences sont venues confirmer celles de Stephanowith, qui a reconnu que le citrate ammoniacal de bismuth tue les animaux sous la peau desquels on l'injecte ; et qu'il produit dans les reins, dans le foie et dans le cœur des altérations de nutrition analogues à celles que détermine le phosphore; celles de Dubinsky, qui a reconnu que le bismuth, qui s'élimine d'ailleurs par les glandes salivaires, produit sur la muqueuse buccale des accidents analogues à celle du mercurialisme; celles de Lebedeff qui a reconnu que le glyco-

gène diminue dans le foie, ce qu'on observe aussi dans l'intoxication par l'arsenic; enfin celles de Meyer qui s'est assuré que l'élimination prolongée de l'oxyde du sous-nitrate de bismuth à faibles doses, produisait chez les animaux de l'amaigrissement et une éruption à la surface cutanée. »

Les anciens auteurs avaient donc vu parfaitement ce qu'est l'intoxication par le bismuth, et il est à remarquer qu'aucun des accidents que nous observons actuellement, chez les syphilitiques que nous traitons par le bismuth, n'était inconnu avant l'introduction de ce métal en syphilothérapie, que tous ces accidents sont de même nature, c'est-à-dire de nature toxique, et qu'ils ne diffèrent que par leur gravité.

Intolérance aux Sels de Bismuth dans le traitement de la Syphilis

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Il s'agit d'une malade, Mme A.., sans profession, âgée de 50 ans, ayant contracté la syphilis à l'âge de 43 ans, et soignée depuis par cures répétées de novarsénobenzol, qui avaient amené la négativation du Wassermann dans le sang.

Rien de spécial dans ses antécédents, à part quelques petites hémoptysies précaténiales, depuis une dizaine d'années avec ou sans poussées fébriles et persistance d'un bon état général. A l'examen du sommet droit on trouve une sonorité diminuée, avec augmentation des vibrations vocales, une respiration rude et grave et quelques froissements pleuraux.

A 49 ans, cette malade vient consulter pour une ostéite syphilitique du tibia. Les réactions de Wassermann et de Hecht sont légèrement positives.

On prescrit une cure de spirillane et on en injecte de suite une ampoule dans les muscles de la fesse.

Le soir même, la malade est prise d'un violent frisson avec une température qui monte à 39°5, une céphalée violente accompagnée de courbatures généralisées, un état nauséeux très accentué et une pâleur extrême. L'examen des urines ne révèle pas la présence d'albumine. Rien non plus à l'examen de la cavité buccopharyngée.

Le lendemain la fièvre est tombée à 38 et elle dure cinq ou six jours pendant que les signes énoncés plus haut s'atténuent progressivement, pour ne disparaître complètement que le 6e jour.

Pensant à une absorption trop rapide de spirillane (hydroxyde en solution aqueuse) on injecte, huit jours après la première piqûre, une ampoule de curaluès (hydroxyde en solution huileuse). Le soir même la malade accuse les mêmes troubles qu'après la première injection, avec nouvelle élévation de température à 39°. La pâleur est encore plus accentuée qu'à la crise précédente. Devant ces faits, qu'on rapporte à une intoxication bismuthique, on cesse l'emploi de ce métal pour le remplacer par des injections de novarsénobenzol bien tolérées et sous l'influence desquelles on voit rapidement disparaître l'ostéite tibiale qui avait amené la malade à consulter.

En résumé, chez cette malade, deux injections de bismuth en solution aqueuse et en solution huileuse ont donc provoqué chez elle, à deux reprises, des symptômes affectant le tableau clinique d'une infection grippale, sur les causes desquelles la corrélation avec les injections de bismuth ne permettait pas de douter un instant, d'autant plus que l'examen clinique des différents organes est resté complètement négatif pendant les deux périodes de six jours.

OBSERVATION II

Il s'agit d'un malade âgé de 33 ans, en traitement

pour des accidents syphilitiques caractérisés par une éruption papulo-squameuse avec adénites périphériques. De plus, légère albuminurie. La réaction de Wassermann avait donné le résultat suivant : H =O. Le malade avait déjà subi une série de sulfarsénobenzol au moment où il vient consulter. A ce moment, un Wassermann est légèrement positif avec H = 6 et un Hecht très positif.

On lui fait successivement des séries d'éparseno à 2 cc. par injection, puis de cyanure de mercure, alternant avec les premières.

L'albuminurie reste toujours légère, et les réactions de Wassermann et de Hecht demeurent positives.

Devant cette constatation on entreprend un traitement bismuthé au quiniby (iodobismuthate de quinine en suspension huileuse). Quatre injections faites à quatre jours d'intervalle sont bien tolérées, sans que l'albuminurie ne paraisse augmentée. A la 5e injection, au contraire, on voit survenir une albuminurie massive, sans hématuries ni douleurs lombaires, ni stomatite. Devant cette augmentation brutale de l'albuminurie on interrompt le traitement par le bismuth.

En résumé, il s'agissait donc de malade n'ayant jamais pu recevoir de traitement arsenical intensif — puisque sa profession l'empêchait de s'aliter régulièrement après des piqûres — mais chez lequel un traitement par séries répétées de sulfarsénobenzol et d'éparseno n'avaient pas modifié l'albuminurie, alors que celle-ci s'est élevée considérablement à la 5e injection de quinily.

OBSERVATION III

Cette observation a trait à une malade, Mme B..., corsetière, âgée de 44 ans, entrée en décembre 1922 à l'hôpital de la Pitié. Elle présentait à ce moment des troubles de la marche évoluant depuis huit ans, et pour lesquelles

on lui avait fait plusieurs cures de novarsénobenzol. A son entrée, les signes qu'on trouve font porter le diagnostic suivant : hémiparaplégie avec signes cérébelleux dus à des lésions diffuses de vascularite syphillitique et affectant le type de sclérose en plaques.

La réaction de Wassermann est positive dans le sang et la ponction lombaire donne les signes suivants :

Lymphocytes : 2.
Albumine : 0 gr. 40.
B.-W. : H = 8.
Benjoin colloïdal : positif.

On fait à ce moment une série d'injections de biiodure de mercure qui est bien tolérée et à la suite de laquelle on peut noter le 28 février la disparation des signes de paralysie faciale qui étaient assez marqués à son arrivée dans le service.

Le 22 avril, les troubles fonctionnels s'étant àccentués (brûlure et fourmillements au membre inférieur droit et tremblements cérébelleux plus intenses), on fait une nouvelle ponction lombaire qui donne les renseignements suivants :

Lymphocytes : 6.
Albumine : 0,40.
Benjoin colloïdal : positif.

C'est à ce moment qu'on entreprend un traitement par le bismuth, par une série de 15 injections de quinby faites à 3 jours d'intervalle et parfaitement tolérées.

A la suite de ce traitement, la parole est redevenue plus facile, les tremblements des membres supérieurs ont partiellement rétrocédé, si bien que la malade peut à nouveau se livrer aux travaux à l'aiguille. Cependant, en mai et en juin, on lui fait quelques injections intraveineuses de novarsénobenzol, qu'on doit interrompre. En effet, cette femme présente une adiposité très marquée qui rend très difficile la piqûre des veines.

En juillet, août et septembre, on pratique une nouvelle série de 15 injections de quinby, toujours à trois jours d'intervalle, et sans noter au cours de ce traitement le moindre accident.

Malgré cette thérapeutique les signes fonctionnels s'aggravent. Depuis mi-septembre, la malade ne peut plus se lever, les réflexes tendineux sont devenus plus vifs, on trouve du clonus de la rotule et du pied droits, une exagération des réflexes de défense avec abolition des réflexes cutanés abdominaux, un tremblement intentionnel bilatéral peu marqué et du nystagmus.

En présence de ces phénomènes, on décide d'entreprendre un traitement bismuthique plus intensif. (La dernière injection de quinby datait de six semaines) et la malade est soumise au curaluès, à raison d'une injection de 2 cc. tous les trois jours.

Les cinq premières injections sont bien tolérées. A la suite de la 6e, pratiquée le 25 octobre, on voit survenir une élévation progressive de la courbe de température qui est à 38° le 28 octobre au matin.

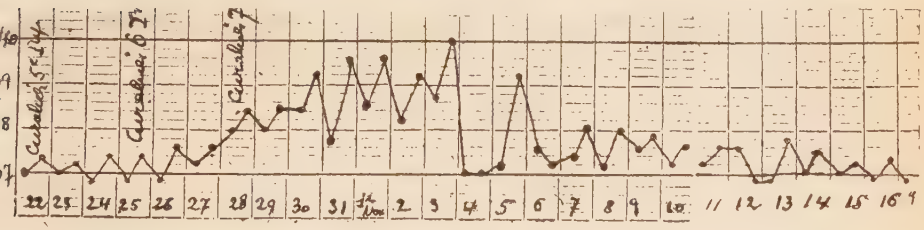
L'examen des différents viscères ne révélant aucun signe susceptible d'expliquer cette fièvre, on pratique une 7e injection de curaluès. Le soir la température est à 38°2.

La malade se plaint alors, pour la première fois, d'une céphalée très violente avec douleurs gingivales et sensation de sécheresse buccale. On trouve un liséré bleu grisâtre au niveau de la gencive inférieure. La malade est agitée, secouée de frissonnements. La nuit est mauvaise, le sommeil absent, entrecoupé de cauchemars.

Le lendemain 29, Mme B... est somnolente. Quand on essaie de l'interroger, ses réponses sont confuses, incohérentes. De temps en temps, elle sort de son état de torpeur pour prononcer spontanément des phrases sans aucun sens. Le facies est d'une pâleur extrême, plombé. Pendant la journée, émission de deux selles sanglantes,

alors que la veille la malade s'était plainte de constipation avec douleurs abdominales. Pas d'albuminurie. La température, à 38° le matin, monte à 38°4 le soir.

Le jour suivant, 30 octobre, le subdélire et la somnolence persistent; le soir la température est de 39°2.



Malgré l'atténuation progressive des signes généraux à partir du 30 octobre, la courbe de température que nous reproduisons ici, qui s'était élevée d'une façon régulière jusqu'à 39°, se met alors à révêtir un type à grandes oscillations, de un à deux et même trois degrés, cet état persistant du 5e au 12 jour de l'intoxication. A ce moment, les signes nerveux ont disparu ainsi que la stomatite. Néanmoins la courbe de température reste encore capricieuse, oscillant de 13e au 19e jour entre 37 et 38°. Ce n'est qu'à partir du 20e jour qu'elle reprend son type normal.

En résumé, nous nous sommes trouvés en face d'une malade présentant un état fébrile prolongé, accompagné de signes nerveux très accentués et de troubles intestinaux (douleurs, constipation, puis diarrhées et hémorragies intestinales) et l'association de tous ces signes nous a fait porter le diagnostic d'une intoxication aiguë d'origine bismuthique.

Dans ces trois observations, on voit donc que nous avons été obligé d'interrompre le traitement bismuthique en raison d'accidents généraux chez une pre-

mière malade, d'accidents mixtes d'ordre local et [illegible] chez deux autres malades d'accidents locaux au niveau du rein chez un dernier malade.

Quelle peut être la relation de ces accidents avec l'intoxication ou l'infection sous-jacente ? C'est ce que nous allons tenter de montrer en confrontant ces observations avec celles des anciens auteurs.

Les diverses Intoxications Bismuthiques

Leur Pathogénie

Sous le nom de « diverses intoxications bismuthées » nous voulons entendre tous les phénomènes toxiques qu'on a pu voir survenir au cours de l'administration d'un sel quelconque de ce métal, introduit dans l'organisme par une voie quelconque.

Il est établi actuellement que les phénomènes toxiques graves qu'on avait vu survenir, au cours de l'emploi du sous-nitrate de bismuth par voie interne, convulsions, dyspnée, cyanose et méthémoglobinémie sont dus non pas au sel mais à son radical. Il se produit en effet dans le milieu intestinal une élaboration de nitrites, au dépens du sous-nitrate, en présence de flore colibacillaire de l'intestin. Ce sont ces nitrites qui provoquent les accidents toxiques cités plus haut, et c'est pour cette raison qu'on ne les voit pas survenir, si on emploie un autre sel de bismuth par voie digestive et même à très hautes doses, comme le carbonate de bismuth par exemple.

Au contraire, dans l'usage externe, on voit les accidents toxiques survenir avec la même fréquence

rations bismuthiques employées. C'est qu'en effet, dans ce cas, l'intoxication est due, non pas au radical du sel employé, mais au bismuth lui-même. Il suffit qu'un sel quelconque de bismuth soit mis en contact avec un milieu alcalin et albumineux (brûlures ou trajet suintant des fistules tuberculeuses) pour qu'il se transforme en un albuminate de bismuth soluble, très facilement résorbé. Il suffit dès lors que la quantité de sel employé, sa durée d'application et l'étendue de la surface résorbante soient assez grandes, pour qu'il se produise une absorption massive engendrant une intoxication aiguë, dont les différents symptômes ressemblent beaucoup aux intoxications par les autres métaux lourds.

On peut donc dire que seule l'intoxication par le bismuth employé par voie externe est symptômatique d'une saturation de l'organisme par ce métal. Or, il n'est aucun des phénomènes décrits dans les observations anciennes que nous n'ayons vu survenir à un degré beaucoup moindre il est est vrai, au cours du traitement de la syphilis par les sels de bismuth. Liseré avec stomatite, anorexie et amaigrissement, nausées et vomissements, céphalées, agitation, insomnies, asthénie, douleurs locales abdominales ou thoraciques, albuminuries légères ou massives, constipation ou diarrhée, selles sanglantes et dysentériformes, éruptions cutanées, etc..., tous ces accidents ont été relatés dans les observations de Kocher, de Dalché, de Gaucher, de Blum, de Don, de David et Kaufmann, d'Eggenberger ou de Peuret.

Nous devons donc conclure à l'origine toxique d'une grande partie des accidents survenant au cours de la bismuthérapie de la syphilis. Ces accidents affectent, il est certain, une grande bénignité, qui n'est en rien comparable à la gravité des anciennes intoxications bismuthiques, et cela s'explique facilement quand on songe à la différence des doses employées jadis par les chirurgiens, avec celles qu'on injecte actuellement aux syphilitiques.

Il est certain, d'autre part, qu'on ne peut pas attribuer à tous les accidents survenant chez les syphilitiques traiter par le bismuth une cause toxique. Il est indéniable que la stomatite ou certaines albuminuries ne soient pas dues à des phénomènes infectieux surajoutés; il ne peut non plus être nié que certaines céphalées ne soient pas d'origine syphilitique et réveillées par un traitement peut-être insuffisant.

Mais nous croyons que la généralisation dans le sens contraire, qui ferait de toutes les céphalées des réactions d'Herxheimer, ou de toutes les néphrites des manifestations uniquement infectieuses, pécherait par son absolutisme et son exclusivité.

La pathogénie de ces néphrites bismuthiques a été très discutée au cours de ces dernières années, et il semble actuellement qu'on doive lui reconnaître plusieurs causes différentes. L'observation de Peuret, que nous rapportions plus haut, montre la réalité des néphrites toxiques. Son malade, en effet, présente des phénomènes rénaux avant l'apparition du liseré gingival, et ce n'est que quelques jours plus tard que sur-

vient la stomatite proprement dite. Dans une observation de Kocher, en 1882, on voit survenir une albuminurie avec cylindrurie, accompagnées d'élimination de bismuth par les urines, sans qu'on puisse trouver de liseré gingival, ce dernier ne devant apparaître qu'une semaine plus tard.

De plus, expérimentalement, Dalché et Villejean et Vanhæcke ont provoqué ces accidents rénaux chez des chiens soumis à des injections de sels bismuthiques. Mais si elles existent, les observations sont rares d'accidents rénaux isolés et le plus souvent elles coïncident avec des accidents buccopharyngés, liseré ou stomatite. C'est dans ces cas qu'on peut attribuer l'albuminurie et la cylindrurie, soit à une néphrite infectieuse due à l'ensemencement rénal, par une septicémie d'origine buccale, soit à une insuffisance fonctionnelle du rein consécutive à la suppression de l'excrétion du bismuth par l'émonctoire salivaire. Le rein ne peut alors supporter le surmenage qui lui est imposé de ce fait.

Enfin, dans certains cas, on peut attribuer à une réaction d'Herxheimer l'albuminurie et la cylindrurie constatées. Ces phénomènes sont dus, non plus au bismuth, mais à la syphilis et nécessitent la continuation énergique du traitement.

La pathogénie de la stomatite bismuthique est peu discutée. Milian a montré que le liseré était dû à l'imprégnation par un pigment bismuthique du derme, au sommet des papilles et dans les arborescences vasculaires interpapillaires; il a également noté une réac-

tion inflammatoire légère du derme papillaire avec de nombreuses dilatations vasculaires. L'épithélium est par contre toujours respecté.

Il est donc facile de comprendre comment l'infection peut se réaliser facilement au niveau d'une muqueuse, irritée déjà d'une façon chronique par des lésions dentaires, et mise en état de moindre résistance par les troubles vasculaires sous-jacents. Peut-être se produit-il aussi une exaltation de la virulence de la flore microbienne buccopharyngée où prédomine l'action fusospirillaire.

Quel est, par contre, le rôle de l'infection sur les lésions gastriques et intestinales qu'on trouve dans l'intoxication par le bismuth ? Cela nous paraît difficile à déterminer. Il est un fait certain c'est que ces lésions existent et elles ont été relatées dans de nombreuses observations d'intoxication par le bismuth et l'observation personnelle que nous relatons plus haut nous paraît être le seul cas d'hémorragie intestinale rapporté au cours du traitement de la syphilis par les sels de bismuth. L'apparition de selles sanglantes ne nous a pas dans ce cas étonné outre mesure à cause de l'allure grave qu'affectaient les phénomènes toxiques généraux. Ces hémorragies intestinales sont connues depuis longtemps. Dalché et Villejean en ont rapporté différents cas, et le Prof[r] Richaud les rappelle dans son Précis de thérapeutique et de pharmacologie : « Dans quelques cas, la stomatite se complique de gangrène et on peut voir survenir de l'albuminurie et de l'entérite avec selles sanglantes dyssen-

tériformes, une légère congestion hépatique avec polycholie. »

Des lésions hémorragiques, ulcéreuses et parfois même gangréneuses de la muqueuse digestive ont été trouvées très fréquemment dans les cas d'intoxication mortelle par le bismuth. Tout dernièrement, Didry les a signalées à nouveau, dans sa thèse sur la toxicité expérimentale du bismuth. Il montre qu'après l'injection veineuse ou sous-cutanée d'une dose mortelle d'un sel soluble de Bi, la mort est souvent précédée de diarrhée sanglante apparaissant plus ou moins tôt. Dans un cas où il avait lié les artères carotides et vertébrales, il voit les accidents intestinaux survenir lorsque d'emblée, tandis que les accidents nerveux entraînant la mort n'apparaissent que deux heures plus tard, à l'autopsie il trouve entre autres lésions, un intestin rétracté couvert de suffusions sanguines. Les hémorragies intestinales peuvent donc être considérées comme étant d'ordre toxique pur, relevant d'une intoxication bismuthique aiguë, conditionnées par des lésions hémorragiques et parfois ulcéreuses, de la muqueuse digestive ou plus électivement de la muqueuse colique.

Les Phénomènes d'intoxication au cours du traitement de la Syphilis par le Bismuth. Leurs causes.

Nous avons vu que les phénomènes d'intoxication au cours du traitement de la syphilis par les sels de bismuth sont rares, qu'ils n'affectent qu'exceptionnellement une allure inquiétante et que dans bon nombre de cas une origine toxique peut leur être attribuée.

Si ces accidents sont rares, c'est qu'en règle générale les doses employées en syphilothérapie, correspondant à 0 gr. 10 ou 0 gr. 15 de bismuth-métal par injection, 0 gr. 30 ou 0 gr. 40 par semaine et 2 à 3 gr. par série paraissent nettement inférieures aux doses toxiques. Ces dernières ne paraissent pas exactement délimitées. Cependant M. Clément Simon rapporte qu'au début de ses essais il injectait 0 gr. 90 de tartrobismuthate par semaine en trois fois, et qu'avec ces doses il observait très souvent de la stomatite (cette dose correspondait à 0 gr. 55 de bismuth-métal). On peut donc admettre que les doses dépassant 0 gr. 50 à 0 gr. 60 de bismuth-métal devront être considérées

comme susceptibles de déterminer des phénomènes toxiques.

Mais il est impossible d'édicter d'une façon nette les doses maxima de bismuth. Celles-ci sont en effet sujettes à de nombreuses variations suivant les individus, et suivant l'état de leurs émonctoires. Et l'observation que nous devons à notre maître, le Dr Guy Laroche, et que nous avons rapportée plus haut, d'une femme ayant présenté des phénomènes généraux d'intoxication bismuthique après deux injections correspondant à 0,08 de bismuth-métal, est là pour nous montrer combien peut être grande la variabilité de la susceptibilité au bismuth selon les individus.

Il est une autre question qui doit être discutée parmi les causes d'intoxication bismuthique en syphilothérapie. C'est celle de « l'accumulation ». On ne connaît pas exactement la durée de l'élimination du bismuth injecté. Fournier et Guénot ont trouvé du bismuth dans les urines d'un malade ayant reçu 2 gr. 50 de métal, jusqu'à 30 jours après la dernière injection; Benech en a trouvé 6 jours seulement après la dernière injection; Lévy Bing a cherché à fixer par la radiographie la durée de l'absorption du muthanol, et il a montré qu'on trouvait encore sur les clichés radiographiques des traces de bismuth deux mois après la dernière injection (la série avait comporté 6 injections, soit environ 0 gr. 75 de bismuth-métal).

On voit que les résultats des différents auteurs, ayant étudié l'élimination du bismuth, sont discordants, et on peut admettre que la durée de l'absorp-

tion de ce métal est parfois longue, variable selon les sujets, selon les sels injectés et selon les conditions physiques locales.

Il est donc logique de supposer que, comme pour le mercure, il peut se produire pour le bismuth des phénomènes d'accumulation, dûs à ce que l'organisme est incapable d'éliminer au fur et à mesure le bismuth qu'il reçoit, et ce phénomène peut être suivi de brusques libérations, dont le médecin n'est pas maître et qui peuvent entraîner des accidents toxiques plus ou moins graves.

Est-ce là le cas qui s'est produit pour notre malade, Mme B..., qui fait l'objet de notre observation n° 3 ? Cela ne nous paraît pas invraisemblable. A deux reprises, elle avait subi des séries de quinby correspondant à 0 gr. 048 de bismuth-métal par injection. Au cours de ces deux séries on n'avait pas noté le moindre incident (chaque série comportait 0 gr. 70 de bismuth-métal environ).

L'évolution de sa maladie nous forçant à faire un traitement plus intensif, on décide de pratiquer une série de curaline (0,16 de bi-métal par injection, au lieu de 0,048) et brusquement à la 6e injection, sans aucun signe prémonitoire, se déclenchent des accidents généraux d'allure très grave, avec phénomènes nerveux très accentués et hémorragies intestinales, que nous ne pouvons rapporter à d'autres causes qu'à une intoxication bismuthée.

Etait-ce là une manifestation toxique due à une intolérance pour les doses fortes (cette dose était du

reste en-dessous des limites maxima et parfaitement tolérée par nombre de malades). Nous ne le croyons pas, car les accidents eussent dû, dans ce cas, se produire à la première injection de curaluès.

Etait-ce, au contraire, une intoxication aiguë due à l'accumulation de bismuth dans l'organisme, puis une brusque libération, comme ce fait a pu se produire à la première injection de curalès.

Etait-on, encore, arrivé à saturer l'organisme avec les 96 centigrammes de bismuth-métal injecté. La question nous paraît impossible à résoudre.

De cette observation nous retiendrons la possibilité et la rareté des accidents d'intoxication aiguë au cours du traitement de la syphilis par le bismuth. Nous noterons aussi que la parfaite tolérance d'une certaine dose de bismuth-métal n'est pas une garantie d'inocuité pour une dose supérieure, et qu'il sera prudent d'augmenter progressivement les doses injectées, en surveillant tout spécialement le malade et en interrompant le traitement à la moindre alerte sérieuse.

CONCLUSIONS

1° Les incidents et accidents, décrits au cours du traitement de la syphilis par le bismuth, sont rares et d'un pronostic toujours favorable.

Ils sont souvent de nature toxique, analogues à ceux qui surviennent dans l'emploi du bismuth par voie externe et doivent toujours conseiller la prudence dans la continuation du traitement et la surveillance rigoureuse du malade.

Dans certains cas ces accidents pourront faire interrompre ce traitement.

2° La susceptibilité au bismuth est variable selon les individus. Elle peut être assez grande chez certains sujets, pouvant déclencher des phénomènes d'intolérance dès les premières injections et empêcher ainsi chez ces sujets un traitement bismuthique suivi, même avec des doses faibles.

3° Dans certains cas exceptionnels, on peut observer des signes d'intoxication aiguë, d'allure grave et alarmante, rappelant jusqu'à un certain point les cas d'intoxication décrits par les anciens auteurs, au

cours du traitement des plaies par le sous-nitrate de bismuth. Ces cas peuvent s'accompagner exceptionnellement d'hémorragies intestinales.

De plus, ces phénomènes toxiques peuvent éclater brusquement, sans être précédés d'aucun signe prémonitoire, tel qu'un liseré gingival par exemple. Ces cas sont d'une extrême rareté et guérissent si on interrompt le traitement.

4° Une dose de bismuth parfaitement supportée ne peut être une garantie d'inocuité pour une dose plus forte.

En changeant de produit, au cours du traitement, il faut augmenter les doses progressivement, et toujours en tenant compte de la teneur en bismuth-métal des sels qu'on emploie.

Vu Bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
JEANSELME.

Vu et PERMIS d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL.

Vu :
Le Doyen,
ROGER.

BIBLIOGRAPHIE

AGASSE-LAFONT. — Les intoxications par les sels de Bi à l'extérieur et à l'intérieur (*Bulletin de la Société de l'Internat*, 1909).

AGOULAY. — Un cas de syphilis maligne traité par l'iodobismuthate de quinine (*Bull. Soc. fr. Derm. et Syphiligr.*, 1922, p. 571).

BALZER. — Expériences sur la toxicité du bismuth (*Soc. Biologie*, 1882, p. 537).

— Le bismuth dans le traitement de la syphilis et de la blennorrhagie (*Paris Médical*, 1922, p. 81).

BECK. — Nouvelle méthode de traitement par la pâte de bismuth des cavités et fistules bacillaires (*The Journal of the Am. Med. Ass.*, 14 mars 1908, janvier 1909. — *Arch. of the Rœntgen Ray.*, juin et août 1908).

BENECH. — Injections intraveineuses de sels de bismuth (*Revue méd. de l'Est*, 1922, p. 546).

BENSAUDE et AGASSE-LAFONT. — Intoxication par le sous-nitrate de Bi administré à l'intérieur (*Soc. méd. Hôp.*, 28-1-1909. — *Arch. maladies app. digest.*, janv. 1909).

BIANQUIS. — *Thèse Paris*, 1922.

BLUM. — Intoxication bismuthique et albuminurie (*Paris méd.*, 1922, II, p. 105).

BŒHME. — Nitritvergiflùng nach interner Darreichùng von Bismùthùm sùbnitricùm (*Arch. f. exp. Pathol. ù Pharm.*, 1907).

CARLE. — A propos du traitement par les sels de Bi (*Soc. fr. Derm. et Syphil.*, 1922, p. 113).

CHASSEVANT. — *Dict. Physiologie de Richet* (Bismuth).

DALCHÉ et VILLEJEAN. — Recherches expérimentales sur la toxicité des sels de Bi (*Arch. Gén. Méd.*, août 1887; *Bull. de Thérap.*, nov. 1888).

DEMELIN. — Traitement de la syphilis par le bismuth (*Thèse Paris*, 1922).

DAVID et KAUFMANN. — Empoisonnement par le sous-nitrate de Bi (*Journ. of Am. Med. Assoc.*, 27 mars, 12 juin 1919).

DON. — Case of bismuth poisoning (*British Medic. Journal*, 28 nov. 1908).

DROUET. — *Traitement de la syphilis par le bismuth* (Maloine, 1923).

EGGENBERGER. — Bismuth Vergiftung durch Injections behandlung nach Beck (*Centralblatt für Chirurg.*, 1908, n°s 43-44-51).

FOURNIER et GUÉNOT. — Traitement de la syphilis par le bismuth (*C. R. Ac. des Sciences*, 1921, p. 674; *Journ. de Méd. et Chir. pratique*, 1922, p. 305; *C. R. Soc. Biol.*, 1922, p. 908).

GAUCHER et BALLI. — Intoxic. par le sous-nitrate de Bi dans le pansement des plaies (*Journ. de Pharm. et Chim.*, 1896, p. 200; *Soc. Méd. Hôp.*, 29 nov. 1895; *Semaine Méd.*, n° 60, p. 518).

GIROUX et DEGLAND. — Stomatite bismuthique (*Gaz. Hôp.*, 1922, p. 981).

HUDELO et BORDET. — Stomatite bismuthique (*Bull. Soc. fr. Derm. et Syphil.*, 1922).

JEANSELME, CHEVALLIER, POMARET, BLAMONTIER et JOANNOT. — Emploi du tarbo-bismuthate soluble dans le traitement de la syphilis (*Bull. Soc. fr. Derm. et Syphil.*, 1922, p. 21).

JEANSELME et BLAMONTIER. — Ictère périodique et réac-

tion de Herxheimer post-bismuthique (*Bull. Méd.*, 1922, p. 317).

KOCHER. — Moyen simple pour obtenir la réunion des plaies sans drainage (*Sammtùng Klinischer vortrage*, 1882, n° 224).

LACAPÈRE. — Discussion sur le Bi dans le traitement de la syphilis (*An. Mal. vénér.*, 1922, p. 624).

LAUBRY et BORDET. — Valeur de la médication bismuthée dans le traitement des aortites spécifiques (*Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 1922, p. 1760).

LEVADITI. — Le Bi dans la syphilis (*Presse Méd.*, 1922, p. 633).

LÉVY BING. — Recherches radiograph. sur l'absorption des préparations insolubles de Bi par voie intramusculaire (*An. Mal. vénér.*, 1922, p. 174 et p. 887).

MILIAN. — Mercure et bismuth (*Revue Internat. de Méd. et Chirurgie*, 1922, p. 151; *Paris Méd.*, 1922, p. 189).

— Stomatite bismuthique (*Bull. Soc. fr. Derm. et Syph.*, 1922, p. 7).

ORFILA. — *Toxicologie*, 1892, t. II, p. 10.

PINARD et MARASSI. — Dermatite exfoliatrice consécutive à des injections intramusculaires de bismuth (*Bull. Soc. méd. Hôpitaux*, 1922, p. 1434).

PEURET. — *Quinzaine thérapeutique*, 1913, p. 495.

SAZERAC et LEVADITI. — Traitement de la syphilis par le bismuth (*C. R. Ac. des Sciences*, 1921, p. 338; 1922, p. 128, p. 187, p. 1064).

Cl. SIMON. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis (*Bull. Méd.*, 1922, p. 523; *Journ. Méd. Fr.*, mars 1923).

SMILYANITCH. — *Thèse Nancy*, 1922.

STEINFELD et MAYER. — Recherches sur propriétés thérapeutiques et toxiques du sous-nitrate de Bi pour l'intestin (*Arch. f. Exp. Path. et Pharm.*, 1885).

VALLON. — Le Bi dans le traitement de la syphilis (*Thèse Paris*, 1922).

Imprimerie spéciale de la Librairie Marcel Vigné
13, rue de l'École de Médecine, Paris.